

UNIVERSITÉ DE PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE BICHAT-BEAUJON

ANNÉE 1971

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

JUVIGNY Alain

Né le 13 Septembre 1940, à Paris (14^e).

Présentée et soutenue publiquement le

EXPÉRIMENTATION CLINIQUE
du H 3452 (CYCLOFÉNIL)
SUR LES TROUBLES GYNÉCOLOGIQUES
DE LA FEMME, EN PÉRIODE D'ACTIVITÉ GÉNITALE.

Président : Mr. BAUMANN, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)
1971

UNIVERSITÉ DE PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE BICHAT-BEAUJON

ANNÉE 1971

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

JUVIGNY Alain

Né le 13 Septembre 1940, à Paris (14°).

Présentée et soutenue publiquement le

**EXPÉRIMENTATION CLINIQUE
du H 3452 (CYCLOFÉNIL)
SUR LES TROUBLES GYNÉCOLOGIQUES
DE LA FEMME, EN PÉRIODE D'ACTIVITÉ GÉNITALE.**

Président : Mr. BAUMANN, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1971



A MA FEMME

A MON FILS

A MES PARENTS

A qui je dédie cette thèse.

A MES AMIS

A MES MAÎTRES

A Monsieur le Professeur BAUMANN

Qui nous a fait l'honneur
de présider cette thèse,
qu'il nous soit permis ici
d'exprimer toute notre
gratitude pour son accueil.

En témoignage de nos respec-
tueux sentiments.

A Monsieur le Docteur LANVIN

En souvenir reconnaissant
du séjour passé dans son
Service, et de son merveil-
leux enseignement de la
gynécologie.

Avec notre profonde grati-
tude.

Au Docteur Raymond TREVOUX

Auquel nous exprimons notre
reconnaissance pour ses
conseils lors de ce travail.

En témoignage d'égale grati-
tude pour son enseignement
de la gynécologie.

EXPERIMENTATION CLINIQUE

DU H 3452 (CYCLOFÉNIL)

SUR LES TROUBLES GYNÉCOLOGIQUES

DE LA FEMME, EN PÉRIODE D'ACTIVITÉ GÉNITALE.

[illegible]

INTRODUCTION

Le CYCLOFÉNIL, corps découvert il y a quelques années, semble posséder, suivant la posologie, de nombreuses actions fort diverses : tantôt il se présente comme un oestrogène faible, tantôt comme un anti-oestrogène ; d'autre part, il peut se comporter comme un contraceptif, mais aussi comme un inducteur de l'ovulation ; enfin, il a une action dépressive sur les sécrétions de F.S.H..

Ces propriétés si variées pourront trouver une application dans les troubles de la vie génitale de la femme, de la puberté à la ménopause.

Le but de ce travail sera donc l'essai du cyclofénil*, ainsi que l'étude des réponses cliniques et biologiques à ce produit, dans le cadre des troubles des règles, de l'aménorrhée primaire et secondaire, de la stérilité, enfin de la ménopause.

Ce corps est intéressant parce que :

- administré à des femmes ayant une vie génitale normale, il ne modifie pas leur cycle ;
- administré, par contre, à des femmes présentant une anovulation, il peut induire une ovulation ;
- chez une femme en période ménopausique, presque tous les signes sont amendés ;

* Ondogyne des Laboratoires ROUSSEL.

- c'est un composé bien toléré et n'ayant que de rares effets secondaires.

HISTORIQUE

MENTZEN et DAT XUONG, en 1946, publient, à l'Académie des Sciences, l'étude d'une condensation anormale de certains chlorures d'acides avec les esters phénoliques, et découvrent les dérivés de 4-4' dihydroxystilbène, corps à activité hormonale.

En 1955, MIQUEL, reprenant leurs travaux et recherchant des oestrogènes synthétiques non stéroïdes, étudie les dérivés du triphényl-éthylène.

En introduisant une fonction alkyl sur le carbone β , une série de composés nouveaux actifs est découverte (MIQUEL, 1958). Plus tard, MIQUEL inclut ce carbone β dans un anneau saturé.

Les homologues inférieurs de cette série de cyclo-alkylidènes se révèlent capables de modifier la réponse de l'oestrus vaginal chez la souris après administration de benzoate d'oestradiol, tandis que les homologues supérieurs ont une légère activité oestrogénique (BARANY, MIQUEL).

Dans les études ultérieures, une attention spéciale a été portée dans la séparation des activités oestrogéniques et des propriétés antigonadotropes de ces substances.

Parmi ces dérivés présentant une faible activité oestrogénique (cornification du vagin chez la rate et augmentation du poids de l'utérus de la souris) et un effet inhibiteur marqué sur la fonction gonadotrope de l'hypophyse, existe le bis (p-

acétoxyphényl) cyclohexylidèneméthane, composé F 6066 du Laboratoire suédois Ferrosan ou H 3452 des Laboratoires Roussel.

En 1965, PERSSON étudie l'action du F 6066 chez 22 femmes ménopausées. Il observe alors une modification de l'excrétion urinaire de gonadotrophine hypophysaire, soit dans le sens d'une augmentation, soit dans celui d'une diminution, ceci semblant dépendre à la fois de la dose du produit administré et du taux de gonadotrophines avant traitement. Le mécanisme d'action du médicament semble être une modification du rapport F.S.H./L.H..

Plus tard, PERSSON étudie l'action de ce composé sur 27 femmes : 13 cas présentent une aménorrhée secondaire, les autres 14 cas présentent des troubles menstruels variés, dont 10 cas de stérilité : 6 stérilités primaires, 4 stérilités secondaires, et 4 cas d'hyperplasie de l'endomètre donnant des règles abondantes et irrégulières. Enfin, il administre ce produit à 4 femmes normales.

Les résultats sont les suivants :

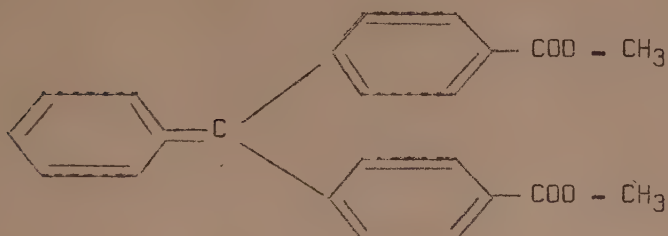
- Femmes normales : aucune modification du cycle.
- Parmi les 13 femmes aménorrhéiques :
 - 7 ont eu des règles ovulatoires,
 - 5 ont eu des règles anovulatoires,
 - 1 ne réagit pas au traitement.
- Sur les 6 stérilités primaires : 4 grossesses dont 1 avortement.
- Sur les 4 stérilités secondaires : 2 femmes enceintes.
- Quant aux 4 femmes ayant une hyperplasie glandulokystique, elles furent toutes guéries.

Ces premières études étant encourageantes, le

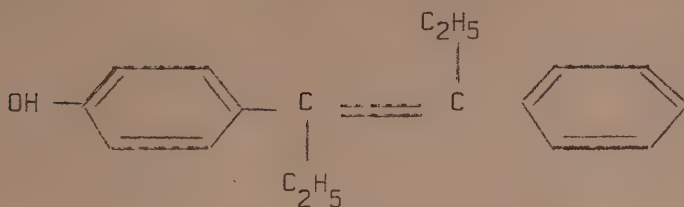
composé F 6066 a alors été expérimenté dans différents pays par les auteurs suivants : MATSUMOTO, RICHTER, JOHANSONN, HELLING, COHEN, R. MERGER et D. KRULIK, Pr. DELACROIX.

STRUCTURE CHIMIQUE

Le bis (p-acétoxyphényl) cyclohexylidène-
méthane ou H 3452 des Laboratoires Roussel ou
F 6066 du Laboratoire A.B. Ferrosan, de formule



présente une structure voisine de celle du stilboestrol :



ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

Présentation du produit

Le H 3452 soumis au visa des spécialités répond à la formule suivante :

H 3452 ou bis (p-acétoxyphényl)
Cyclohexyldène méthane..... 400 mg
Excipient qsp 1 comprimé de 600 mg

Composition qualitative de l'excipient :
amidon, aérosil, fécule, talc, stéarate de magnésie,
sucaryl, saccharinate de sodium.

Etude de la toxicité

Chez la souris par voie buccale, la toxicité aiguë est : DL 50 > 12,5 g/kg, soit une toxicité aiguë presque nulle ; pour la toxicité chronique, la dose, au bout de 15 semaines, était de 125 mg par kilo et par jour.

Distribution du produit dans les organes

HANNGREN et collaborateurs ont marqué au 14 C le produit. Il a été injecté par voie intraveineuse ou sous-cutanée à des souris mâles, à des souris femelles, gestantes ou non. Puis, les animaux ont été sacrifiés à des intervalles réguliers et des coupes radiographiques à différents niveaux des animaux ont été faites.

Les résultats peuvent être résumés comme suit : une accumulation rapide et sélective du produit s'observe dans le corps jaune et dans l'épithélium viscéral du sac vitellin. De même, une légère accumulation a été retrouvée dans l'hypophyse, le cortex surrénalien, l'endomètre, les tissus interstitiels des testicules et des ovaires. Le foie, la bile se montrent aussi radio-actifs. Par contre, on n'observe pas de radio-activité dans l'os compact de la prostate.

Métabolisme

L'élimination, chez le rat, se fait par les fèces, quelle que soit la voie d'administration.

Chez l'être humain, l'élimination dans les urines au 6ème jour est de 17 à 35 %.

La vitesse d'élimination, dans toutes les espèces étudiées, est faible : on retrouve du produit dans les excréments au-delà du 4ème jour.

Effets secondaires

PERSOON n'a trouvé aucun effet secondaire dans toutes ses observations. Pour notre part, augmentation des leucorrhées dans 2 cas seulement.

EFFETS BIOLOGIQUES DU F 6066

Ils ont été étudiés sur des rates stérilisées par une androgénothérapie débutée le 3ème jour de la vie. Ces animaux ont une croissance pondérale normale, mais sont anovulaires et présentent un état permanent d'oestrus.

Dans un certain nombre de cas, le H 3452 provoque des ovulations et deux mécanismes peuvent être invoqués dans leur genèse :

1°- Le H 3452 possède une action anti-oestrogénique; les ovulations sont expliquées par le fait que cette substance anti-oestrogénique supprime les effets biologiques des oestrogènes et élimine ainsi l'effet inhibiteur de ces substances sur l'hypothalamus "Lé H Releasing Factor".

2°- Le H 3452 possède également une activité oestrogénique très faible, 1/1.000 de celle du Stilboestrol. C'est cependant cette faible oestrogénicité qui contribue à faire diminuer le taux de F.S.H. hypophysaire, à la fois chez la femme normale et chez la rate castrée (l'oestradiol a le même effet).

Par contre, l'oestradiol peut faire diminuer le contenu hypophysaire en L.H., mais pas le H 3452.

3°- Ce corps n'a aucune action androgénique ou anti-androgénique, pas d'activité progestative, mais par contre une nette action anti-progestative, une faible action contraceptive. Enfin, il

n'inhibe pas les gonadotrophines hypophysaires.

On ne connaît pas le mécanisme d'action exact du composé ; il semble cependant que le H 3452 modifie le métabolisme qui conduit à l'oestradiol, car à chaque fois qu'il est administré, il y a chute de l'O₂ dans les urines : il y a probablement action sur le métabolisme qui conduit de l'oestrone à l'oestradiol.

HANNGREN et JENSEN ont administré le composé marqué à des souris mâles et à des souris femelles gravides ou non ; une quelconque rétention a été retrouvée au bout de 24 heures dans le corps jaune et la membrane vitelline, rien autre part.

Aucun effet secondaire n'a été trouvé par PERSSON lors de l'étude du produit.

É T U D E P E R S O N N E L L E

Nous avons traité par le Cyclofénil 40 femmes se répartissant en deux groupes :

- Le premier groupe comprend les irrégularités des cycles et des règles, les aménorrhées primaires et secondaires, les stérilités.

- Le deuxième groupe se compose des troubles de la ménopause.

Pour chaque cas, une étude clinique et biologique a été entreprise, ainsi qu'une surveillance par bilan hormonal avant, pendant et après le traitement.

Les investigations entreprises le plus souvent et suivant la docilité des patientes ont été :

- courbe thermique,
- biopsie d'endomètre,
- dosages hormonaux selon la méthode du Professeur JAYLE,
- frottis.

Enfin, la posologie a été uniforme : 400 mg par jour, afin de faire une meilleure étude clinique.

Les femmes ont été suivies à la consultation de la Clinique gynécologique du Professeur LANVIN, de l'Hôpital Bretonneau, au Dispensaire de la Préfecture de Police, et en clientèle privée.

Nous avons traité 22 femmes pour troubles de leur vie génitale :

- 8 cas présentaient une aménorrhée, dont 1 aménorrhée primaire et 7 aménorrhées secondaires.

- les 14 autres cas présentaient des troubles menstruels variés.

Parmi ces 22 femmes, il y avait 11 cas de stérilités primaires associées, soit à une aménorrhée, soit à des troubles des règles.

Le traitement a été uniforme : 400 mg par jour pendant 10 jours, soit du 1er au 11ème jour du cycle, soit du 5ème au 15ème jour du cycle.

Il a été précédé d'un bilan complet : clinique et biologique ; de même, il a été demandé aux consultantes de refaire les mêmes examens après la prise de Cyclofénil ; mais leur peu de docilité n'a guère permis, bien souvent, d'établir ce bilan complet.

o o

DES..., 37 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 12 ans. Cycles réguliers de 28 jours, avec menstruations de cinq jours, indolores. Modification des cycles à partir de Mars 1968, s'allongeant jusqu'à 40 à 60 jours et s'accompagnant de spanioménorrhée.

Aucune gestation.

Retour des règles avec Oestradiol + Progestérone, puis prise de Nacényl pendant trois mois.

CONSULTATION MARS 1970

Cycles survenant grâce au Nacényl.

Examen

Spéculum : col sain.

T.V. : utérus rétroversé, mobilisation indolore, annexes non perçues.

Frottis : Classe I, stimulation oestrogénique basse.

B.E. : aspect atrophique et dystrophique de la muqueuse utérine (sous Nacényl).

Dosages : F.S.H. 40 U.S.

Foll. 9 µg

Pg 1

O + O traces

Absence d'activité endocrinienne appréciable des ovaires, et taux non augmenté de F.S.H..

Traitement :

Cyclofénil : 400 mg par jour durant 10 jours.

CONSULTATION AVRIL 1970

Après la prise de Cyclofénil, pas de retour des règles, mais décalage thermique le 9 Avril.

Prise de poids de 1 kg.

Examen gynécologique identique.

Traitement : Gonadotrophine chorionique.

Aucun résultat probant.

o o

DUC..., 25 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 15 ans, suivie d'aménorrhée durant deux ans, avec amaigrissement. Obtention de cycles

artificiels augmentant progressivement de 30 à 45 jours.

Traitement antérieur : Roussel 24-53.

Aucune grossesse.

CONSULTATION JANVIER 1969

Allongement progressif des cycles avec hyperménorrhée.

D.R. : 28 Mars au 7 Avril.

Examen :

Spéculum : exocol sain, glaire opaline, leucorrhée.

T.V. : petit utérus en anté-position, mobilisation douloureuse ; gros ovaire droit adhérent et douloureux.

Courbe thermique : monophasique en plateau à 36°7.

B.E. : au 39ème jour, endomètre récemment abrasé, témoignant d'une reconstitution avec stimulation oestrogénique importante.

Dosages 47ème jour : Foll. 33
Pg 0,85
17-céto-st. 5,5
17-OH 4,25

Traitement :

Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 10 jours

CONSULTATION JUILLET 1969

Toujours des cycles irréguliers et perturbés.

Examen identique.

Courbe thermique monophasique.

Traitement : Cyclofénil continué.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1969

Utérus gravide de deux mois.

Les cycles n'ont pas été influencés, mais une grossesse a pu se produire après la prise de Cyclo-fénil.

o o

GER..., 34 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 13 ans. Cycles très irréguliers, allant de 1 mois à 9 mois, avec règles durant 7 jours et indolores, de type oligospanioménorrhée.

Aucune grossesse.

Traitement : Lutéran, Clomid.

CONSULTATION FEVRIER 1970

Période d'aménorrhée depuis deux ans, ayant nécessité de nombreux traitements ; sous Clomid, a eu des règles du 22 au 26 Décembre.

Coelioscopie : utérus de petit volume, trompes normales, ovaires ayant un aspect dystrophique.

Biopsie ovarienne : la stimulation F.S.H. paraît insuffisante.

Courbe thermique : de temps à autre diphasique.

Dosages : F.S.H. 28 U.S.

Foll. 22,5

Pg 1,75

17-céto-st. 13,3

T.V. : Petit utérus antéversé, mobilisation indolore, annexes non perçues.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour
durant 10 jours.

CONSULTATION MARS 1970

Dès la prise du Cyclofénil, la température
a avoisiné 36°7.

Apparition de règles d'abondance normale du
21 au 27 Février 1970.

Frottis : classe I, avec imprégnation oestro-
génique modérée.

T.V. : identique.

Apparition de règles normales.

o o

LEC..., 31 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 12 ans ; depuis, cycles irréguliers
avec périodes aménorrhéiques.

Aucune gestation.

Traitement : Lutéran et Ethinyl 50, puis
Roussel 24-53.

CONSULTATION FEVRIER 1970

Aménorrhée de deux mois.

Aucun signe fonctionnel.

Examen :

Spéculum : col sain.

T.V. : utérus antéversé de volume normal,
annexes non perçues.

Dosages : F.S.H. 20 U.S.
Foll. 10
Pg 1,90
17-céto-st. 5,80

B.E. : endomètre prolifératif, pas de signe d'action lutéale.

Frottis : classe II, endomètre de faible épaisseur, mais présentant un caractère trophique.

Courbe thermique monophasique.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour durant 10 jours.

CONSULTATION AVRIL 1970

Après Cyclofénil, on note un décalage thermique au bout de huit jours.

D.R. : 10 au 14 Mars 1970.

T.V. : examen identique.

Dosages : Pg 4,10
Foll. 10
F.S.H. 5 U.S.

C'est la première fois que le taux de prégnandiol est normal en phase lutéale.

Ici, les signes biologiques sont très nets. Il y a un prégnandiol normal, ce qui n'était jamais arrivé lors des traitements antérieurs.

o o

CHA..., 38 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 14 ans. Cycles irréguliers depuis

1961, allant de 15 à 45 jours, avec règles durant 3 à 6 jours.

Trois grossesses : accouchements normaux à terme.

Un avortement provoqué.

CONSULTATION MARS 1970

Cycles irréguliers de 15 à 45 jours, s'accompagnant de bouffées de chaleur importantes.

Examen

Spéculum : glaire claire.

T.V. : utérus en antéposition, de volume normal ; les annexes ne sont pas perçues.

Courbe thermique : monophasique.

B.E. : entre 25ème et 30ème jour : endomètre atrophique.

Dosages : F.S.H. 80 U.S.
Foll. Traces
Pg 1
17-céto-st. 8

Aménorrhée hypergonadotropurique, sans activité endocrinienne appréciable des ovaires, évoquant une préménopause précoce.

Traitement : Cyclofénil + Ethinyl 10 pendant 20 jours et Farlutsal pendant 10 jours.

CONSULTATION AVRIL 1970

Aucune bouffée de chaleur.

Courbe thermique : diphasique avec plateau lutéal.

D.R. : 12 au 20 Avril.

Abstention thérapeutique.

CONSULTATION JUIN 1970

A eu des règles en Mai.

Courbe thermique diphasique.

Bons résultats.

o o

GOU..., 34 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 14 ans. Cycles irréguliers jusqu'à 40 jours, avec cependant quelques cycles réguliers de 28 jours ; les menstruations durent 3 jours, très douloureuses.

Une grossesse : accouchement normal à terme.

Aucun traitement.

CONSULTATION JANVIER 1970

Cycles irréguliers, avec période d'aménorrhée de deux mois.

D.R. du 7 au 10 Novembre 1969.

Examen

Spéculum : col sain, leucorrhée à Trichomonas.

T.V. : utérus en antéposition de volume normal, mobilisation indolore. Annexes perçues : ovarite sclérokystique bilatérale.

Prégnosticon négatif.

Dosages : F.S.H. 40 U.S.

Foll. 5

Pg 1

17-céto-st. 6,5

B.E. : 15ème jour du cycle : stimulation oes-

trogénique importante, pas de signes d'action lutéale.

Courbe thermique plate.

Traitement : Cyclofénil 400 mg par jour pendant 10 jours.

CONSULTATION MAI 1970

Après traitement par Cyclofénil, courbe thermique en plateau à 37°.

Utérus gravide.

La prise du Cyclofénil a été suivie d'une grossesse.

° °

CRO..., 24 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 14 ans. Cycles irréguliers de 30 jours jusqu'à 90 jours.

Menstruations durant 4 à 5 jours, non douloureuses, peu abondantes.

CONSULTATION MARS 1970

Cycles irréguliers, algies pelviennes prémenstruelles.

D. R. : 18-21.

Examen

Spéculum : exocol sain, sans glaire.

T.V. : petit utérus, mobile, indolore, annexes non perçues.

Courbe thermique : monophasique.

Dosages : F.S.H. 36 U.S.
Pg 1,45
Phénolst. 50

B.E. : endomètre très hypotrophique témoignant d'une activité ovarienne faible, mais cyclique, nette insuffisance oestrogénique.

Epreuve stimulation-freinage :

17 céto-st. 3,95
17-OH 2
Pg 0,4
Oestriol 70
O + O 15

Pas de stimulation appréciable des ovaires.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 10 jours, associé à des gonadostimulines aux 21e, 23e, 25e jours du cycle.

CONSULTATION JUILLET 1970

A eu des règles en Avril et Mai 1970 sous traitement. Rien en Juin, car pas de traitement.

Pas de douleurs prémenstruelles.

Examen gynécologique identique.

Courbe thermique diphasique.

Bons résultats, mais il y a association des gonadotrophines chorioniques.

o o

GAG..., 30 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 14 ans. Cycles irréguliers de 30 jours à 6 mois avec menstruations de 3 à 4 jours, d'abondance moyenne, peu douloureuses.

Une grossesse : accouchement normal à terme.

Traitement : hormone thyroïdienne qui a régulé les cycles depuis 1965.

B.E. 1965 : endomètre légèrement prolifératif. Stimulation oestrogénique modérée. Pas de signe d'action lutéale.

CONSULTATION AVRIL 1970

Aménorrhée de six mois, chez une femme très mal réglée.

Pas de bouffées de chaleur. D.R. du 15 au 20 Mars 1970 ; auparavant : 1er Août 1969.

Examen

Spéculum : exocol sain, glaires sanguinolentes

T.V. : utérus en antéposition, de volume normal ; mobilisation peu douloureuse ; annexes non perçues.

Frottis : stimulation oestrogénique peu élevée sur fond lutéal. Aspect compatible avec une fin de cycle.

Dosages : F.S.H. 75 U.S.
Foll. 18
Pg 1
17-céto-st. 10,70

Epreuve de stimulation-freinage : absence de réponse appréciable des ovaires.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 10 jours.

CONSULTATION JUIN 1970

Pas de règles. Examen gynécologique identique

Dosages : F.S.H. 35 U.S.

Résultats moyens, car uniquement diminution de la F.S.H..

LEL...., 35 ans.

ANTECEDENTS

Maladie de Willebrand.

Puberté 11 ans. Cycles réguliers de 30 à 32 jours avec menstruations durant 4 jours, non douloureuses.

Deux avortements spontanés.

Une grossesse : accouchement normal à terme en Janvier 1970 ; pas de retour de couches.

Traitement : Progestérone, Ethinyl-oestradiol.

CONSULTATION AVRIL 1970

Pas de retour de couches depuis l'accouchement de Janvier 1970. Pas de bouffées de chaleur.

Examen

Spéculum : col sain.

T.V. : utérus de petit volume, mobilisation indolore ; annexes non perçues.

Courbe thermique à 36°5, monophasique.

Frottis : classe II.

B.E. : pas de muqueuse.

Dosages : F.S.H. < 10 U.S.

Foll.....19

Pg.....0,55

17-céto-st.....10,8

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour durant 10 jours.

CONSULTATION JUIN 1970

Toujours pas de règles.

Examen gynécologique identique.

Courbe thermique inférieure à 36°5 du 25 Mai

5 Juin.

On continue le Cyclofénil.

Frottis classe I.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1970

Toujours pas de règles.

Quelques pertes rosées le 14 Juillet et le 20 Août.

Le traitement n'a pas agi.

o o

HER..., 30 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 12 ans. Cycles réguliers de 28 jours avec menstruations de 8 jours, abondantes les trois premiers jours et s'accompagnant de douleurs pelviennes.

1962 : métrite infectieuse ; hystéropexie.

1966 : avortement provoqué, cureté.

1967 : pose d'un stérilet, mais rapidement pertes fétides qui obligent à l'ablation du stérilet.
Traitement : Nacényl.

1968 : petites métrorragies, permettant la découverte d'un kyste ovarien de la taille d'une mandarine.

H.S.G. : hydrosalpinx bilatéral.

Traitement : Duogynon, Ethinyl 50, Clomid et hormones gonadochorioniques.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1969

Période d'aménorrhée depuis 3 mois.

Examen

Spéculum : col sain.

T.V. : utérus non augmenté de volume ; kyste ovarien droit.

Courbe thermique : monophasique.

Dosages : F.S.H. > 5 U.S.

< 10 U.S.

Pg 0,5

17-céto-st. 6,5

O + O Traces

Aménorrhée eugonadotropurique sans activité ovarienne appréciable.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour durant 10 jours.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1969

Pas de retour de règles.

Pas de décalage thermique.

Examen gynécologique identique.

Dosages : F.S.H. 40 U.S.

Pg 1,5

17-céto-st. 5,5

O + O Traces

Traitement : Clomid, car désir de grossesse.

Aucun résultat probant.

o . o

WIE..., 35 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 13 ans $\frac{1}{2}$. Cycles irréguliers, variant de 30 à 45 jours, avec tendance à l'allongement dans la durée du cycle, menstruations durant 8 jours, très douloureuses.

Stérilité primaire.

Traitement : Progestérone retard, puis Thyroglobuline Roussel 24-53.

CONSULTATION DECEMBRE 1969

Allongement du cycle, règles très douloureuses.

D.R. : 15 au 21 Novembre 1969.

Examen

Spéculum : exocol sain.

T.V. : utérus en rétro-position, de volume normal et mobilité indolore. Annexes non perçues.

B.E. : endomètre au stade sécrétoire.

Frottis : classe I.

Dosages : F.S.H. 10 U.S.

Foll. 30

Pg 3,80

17-céto-st. 12

Courbe thermique : monophasique.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour durant 10 jours.

CONSULTATION JANVIER 1970

Cycle régularisé. D.R. : 21-26 Décembre 1969 après prise du Cyclofénil.

Examen gynécologique identique.

Dosages : Pg 5,5

Foll. 40

17-Céto-st. 9,25

Frottis classe I.

B.E. : stimulation lutéale faible et débutable, mais qui subit encore une stimulation oestrogénique probablement excessive et déséquilibrée.

Courbe thermique diphasique.

Abstention thérapeutique.

CONSULTATION FEVRIER 1970

Déclaration de grossesse.

Régularisation du cycle.

Très bons résultats, avec une grossesse.

o o

MAU..., 27 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 13 ans. Cycles réguliers de 42 jours avec menstruations de 4 à 5 jours.

Aucune gestation.

Contraception orale (Ovulène) depuis 3 ans ; à l'arrêt des contraceptifs, Septembre 1969, apparition d'irrégularités menstruelles et de métrorragies.

Hospitalisée le 6 Avril 1970 pour métrorragies brunâtres, fétides. R.B.G. négative. Il ne s'agit que de troubles des règles après prise d'oestro-progestatifs.

Traitement : Dicynone 500.

CONSULTATION 20 AVRIL 1970

Métrorragies abondantes depuis le début du mois avec caillots.

Petites douleurs abdominales à type de pesanteur.

Examen

Spéculum : col sain, ectropion péri-orificiel.

T.V. : utérus antéversé, annexes normales, mobilisation un peu douloureuse.

Courbe thermique : monophasique.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour durant 10 jours. Perphoxène.

CONSULTATION 27 MAI 1970

Métrorragies peu abondantes du 1er au 9 Mai, puis aucune métrorragie jusqu'à la consultation.

Pas de douleurs abdominales.

Examen identique.

Courbe thermique monophasique.

Pas d'ovulation malgré le traitement.

Perte de poids de 3 kg.

Résultats très discutables ; certes, les métrorragies ont diminué, mais aucune consultation après pour savoir si, dans les mois qui ont suivi, le traitement avait été efficace.

o o

REG..., 19 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 13 ans. Cycles irréguliers de 30 jours jusqu'à 2 à 5 mois. Menstruations de 1 à 2 jours, indolores, peu abondantes.

Mastodynie prémenstruelle et algies pelviennes.

Aucune gestation.

Métabolisme basal diminué de 2,5 %.

Traitement : extrait thyroïdien, Perphoxène.

CONSULTATION AVRIL 1970

Cycles irréguliers, règles peu abondantes.

D.R. : 29-1-70; et rien sous traitement par extrait thyroïdien.

Examen

Spéculum : col sain, glaire claire.

T.V. : petit uterus en antéposition, mobilisation non douloureuse, annexes non perçues.

Dosages : F.S.H. 40 U.S.

Créatinine 1,14

17-Hydroxy 2

17-céto-st.	13
A + E	9,5
O + O	5

Pas d'activité oestrogénique et lutéale significative, taux de F.S.H. non augmenté.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour durant 10 jours.

CONSULTATION MAI 1970

Après prise du Cyclofénil, apparition de règles les 27 et 28 Avril 1970.

Examen identique.

Courbe thermique diphase.

Traitement : association de Kenacort : 1 comprimé par jour durant 30 jours ; Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 10 jours ; Hormones gonadochorioniques : 500 U. les 16ème, 19ème et 25ème jours du cycle.

CONSULTATION JUIN 1970

A la suite du traitement associé fait durant un cycle, apparition de règles du 26 au 28 Mai et du 22 au 25 Juin.

Examen identique.

Courbe thermique avec un pic lutéal.

Bons résultats : cycles réguliers.

o o

JUL..., 36 ans.

ANTECEDENTS

Puberté 16 ans. Cycles de 24 jours avec règles de 3 jours, douloureuses et abondantes.

1957 : apparition de périodes aménorrhéiques dues à un kyste ovarien : kystectomie.

1967 : désir de maternité. Traitement : Luto-gyl, Proluton Destradiol; mais l'aménorrhée persiste.

CONSULTATION JANVIER 1970

Aménorrhée persistante, s'accompagnant de bouffées de chaleur, de sueurs nocturnes, d'insomnie.

Examen :

T.V. : utérus petit, de type infantile, annexes non perçues.

B.E. : endomètre atrophique.

H.S.G. : normale.

DOSAGES : F.S.H. + 80 U.S.

Pg..... 2

17-cétost.....15

O + O.....Traces

Absence de prégnandiol et d'oestrogène en quantité significative.

Courbe thermique monophasique.

Frottis : classe I.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour durant 10 jours.

CONSULTATION MARS 1970

La période d'aménorrhée persiste avec les bouffées de chaleur et les troubles sudoraux.

Nouveau traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 10 jours, puis Ethinyl-Oestradiol 20 mg par jour.

CONSULTATION 4 MAI 1970

Apparition de règles du 18 au 24 Avril 1970.

Disparition des bouffées de chaleur et des troubles sudoraux.

Courbe thermique diphasique.

Aucun traitement.

CONSULTATION 27 MAI 1970

Pas de règles en Mai.

Réapparition des bouffées de chaleur et des troubles sudoraux.

Reprise du traitement par le Cyclofénil.

CONSULTATION JUILLET 1970

Réapparition des règles.

Disparition des bouffées de chaleur et des troubles sudoraux.

T.V. identique à l'examen de Mars 1970.

Dosages F.S.H. + 80 U.S.

Courbe thermique : monophasique.

Très bons résultats lors de la première prise avec oestrogène, puis lors du traitement uniquement par le Cyclofénil.

Il y a peut-être besoin d'une légère induction oestrogénique.

o o

CHA..., 44 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 18 ans $\frac{1}{2}$. Cycles réguliers de 28 jours avec menstruations durant deux jours, peu abondantes, douloureuses, mastodynie prémenstruelle.

Un avortement spontané.

Métrorragies en Avril 1970, ayant nécessité un curetage.

Traitement : Androtardyl.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1970

Bouffées de chaleur très importantes.

D.R. : 4 au 6 Septembre.

Examen

Spéculum : col sain, glaire normale.

T.V. : utérus de consistance fibreuse en antéposition, volume normal, mobilisation indolore, annexes perçues.

Courbe thermique : diphasique.

Dosages 20ème jour du cycle :

F.S.H. < 40 U.S.

Foll.15

Pg1,5

17-cétost. 2,5

Taux de prégnandiol très insuffisant, oestrogène insuffisant pour une phase lutéale du 20ème jour.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 10 jours.

CONSULTATION FEVRIER 1971

Après le Cyclofénil, plus aucune bouffée de chaleur.

Apparition de règles régulières durant 4 cycles.

Examen gynécologique identique.

Courbe thermique : diphasique.

Dosages : F.S.H. > 40 U.S.

Pg1

Foll.10

17-Cétost. 3

Très bons résultats du Cyclofénil, retour de règles régulières.

Disparition des bouffées de chaleur.

o o

DEB..., 28 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 14 ans. Cycles irréguliers de 30 à 45 jours avec menstruations durant 5 à 6 jours, moyenne abondance, peu douloureuses.

Pas de syndrome prémenstruel.

Mars 1969 : accouchement normal à terme ; dans les suites, apparition d'un virilisme pileaire et d'un déséquilibre hormonal de type hyperandrogénie traité par Cortancyl durant 2 mois et demi.

Frottis : classe II. Stimulation oestrogénique très basse.

Janvier 1970 :

Dosages : F.S.H. < 40 U.S.

Pg 1

Créatinine 1

17-cétost. .8

O + O 15

Activité oestrogénique appréciable.

Epreuve de stimulation-freinage en Avril

1970 : Pg 12,5

Créatinine 1,7

Oestriol 35

O + O 55

A + E 3,5

Cycle ovulaire, hyperandrogénie ovarienne modérée avec hyperlutéinie. Oestrogènes normaux.

CONSULTATION AVRIL 1970

Depuis l'épreuve de stimulation-freinage, apparition d'un petit plateau lutéal et règles du 20 au 24 Avril, alors que les dernières règles dataient de Septembre 1969.

Examen

Spéculum : col sain.

T.V. : utérus de petit volume, en anté-position. Annexes non perçues.

Frottis : classe II. Stimulation oestrogénique basse.

Courbe thermique : monophasique.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour durant 10 jours.

A revoir dans deux mois:

CONSULTATION JUIN 1970

Pas d'effets immédiats, mais décalage le 2 Juin et bon plateau lutéal avec apparition de règles du 12 au 21 Juin.

Courbe thermique diphasique.

Apparition de règles.

Examen gynécologique identique.

Bons résultats.

o o

CHA..., 32 ans.

ANTECEDENTS

Episode méningé à 18 mois.

Aménorrhée primaire.

Aspect morphologique normal. Système pileux normal. Seins normaux.

Examen gynécologique

Clitoris pléniforme ; atrophie des grandes et petites lèvres.

Spéculum : petit col.

T.V. : minuscule corps utérin, annexes non perçues.

Coelioscopie : hypoplasie utérine, trompes filiformes.

Dosages : F.S.H. < 3 U.S.

O + Otraces

Foll.....0

1967 : traitement Humégon, décalage thermique de temps à autre.

1968 : Clomid et Ethinyl-Oestradiol : règles très irrégulières.

Aucune grossesse.

CONSULTATION JUIN 1969

Cycles irréguliers sous traitement par Clomid et Ethinyl-Destradiol.

D.R. : 26 au 30 Mai.

Courbe thermique en plateau sans décalage.

Stérilité primaire.

Examen

Spéculum : col sain.

T.V. : corps un peu augmenté de volume.

B.E. : au 24ème jour : endomètre sécrétoire ; l'aspect de la muqueuse témoigne d'un déséquilibre hormonal modéré qui se fait au profit des oestrogènes.

Dosages : 17-cétost. 10,5

Pg 1

Foll. 10

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour
durant 10 jours.

CONSULTATION JUILLET 1970

Pas de règles après la prise du Cyclofénil.

Examen

Spéculum : glaire cervicale abondante qui est apparue après le traitement.

T.V. : utérus augmenté de volume.

Courbe thermique : avec un léger décalage, petit pic thermique.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour,
durant 10 jours.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1970

Toujours pas de règles.

Examen gynécologique identique.

Dosages : F.S.H. $\begin{matrix} > 3 \text{ U.S.} \\ < 40 \text{ U.S.} \end{matrix}$

Pg 1,5

17-Cétost. 11

Foll. Traces

O + O Traces

Absence d'activité endocrinienne appréciable des ovaires et taux appréciable, mais relativement peu élevé, des F.S.H..

Courbe thermique diphasique.

Traitement : Clomid = 1 gestation : 2 jumeaux à terme.

Conclusion : Il y a un début d'ovulation sous Cyclofénil, qui a pu continuer sous Clomid et permettre une grossesse.

o o

TIL..., 23 ans.

ANTECEDENTS

Puberté 12 ans ; dès la puberté, cycles irréguliers avec menstruation de 8 jours, abondantes et indolores les premiers jours.

Septembre 1967 : apparition d'oligoménorrhée persistante jusqu'en Mai 1968, puis cycle de 52 jours avec nouvelle période d'aménorrhée.

Dosages : F.S.H. $\begin{matrix} > 5 \text{ U.S.} \\ < 40 \text{ U.S.} \end{matrix}$

Pg 2

17-cétost. 10,5

O + O 10

DHA 0,8

B.E. : phase folliculo-lutéinique avec tendance à l'hyperplasie simple.

1969 : Traitement par Roussel 24-53 (progestérone). Apparition de règles, courbe thermique diphasique.

Nouveau traitement : Lutéran, mais très vite

arrêté, car mal supporté et grosse poussée d'acné.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1969

Aucun traitement depuis 4 mois.

D.R. : 1er au 9 Septembre, puis 14 au 18 Septembre.

Examen

Spéculum : col sain, glaire fluide.

T.V. : utérus de volume normal, anté-fléchi, mobilisation indolore ; annexes non perçues.

Courbe thermique : monophasique à 36°5.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 10 jours.

CONSULTATION DÉCEMBRE 1969

Après la prise du Cyclofénil, règles du 26 Novembre au 2 Décembre.

Examen gynécologique identique.

Courbe thermique présentant un décalage thermique et une courbe en plateau à 37°.

Bons résultats, avec règles normales et courbe thermique diphasique.

o o

CAZ..., 23 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 13 ans, avec cycles spanioménorrhéiques durant 1 semaine.

Mastodynie prémenstruelle.

Stérilité primaire.

Traitements hormonaux sans effet.

Coelioscopie début 1969 : gros ovaire type Steinien.

Biopsie ovarienne : déficit dans la stimulation ovarienne.

Cuti non virée.

CONSULTATION DECEMBRE 1969

Pour cycles aménorrhéiques de 2 à 5 mois.

Règles en 1968 : Mai - Août - Septembre.

1969 : Février - Mai - Septembre.

Examen

Spéculum : ectropion, glaire abondante.

T.V. : petit utérus en anté-position avec deux ovaires douloureux ; l'ovaire gauche est gros.

Dosages : Foll.....15

17-cétost.....11

F.S.H.....+ 3 U.S.

- 40 U.S.

B.E. : témoignant d'une stimulation oestrogénique assez importante. Pas de signe d'action lutéale.

Courbe thermique monophasique.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour en deux prises durant 10 jours.

CONSULTATION JANVIER 1970

Apparition de règles du 7 au 13 Janvier après Cyclofénil.

Examen gynécologique identique. Courbe thermique diphasique.

F.S.H. > 3 U.S.

< 40 U.S.

Excellent résultat sur les menstruations et la courbe thermique.

CHA..., 31 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 13 ans. Cycles réguliers de 28 jours avec menstruations de 8 jours, abondantes, douloureuses, précédés d'un syndrome prémenstruel.

Aucune gestation.

Troubles hépatiques. Pas de lithiase.

Période d'aménorrhée apparue depuis 7 mois.

Coelioscopie : utérus, trompes, ovaires d'aspects normaux.

Traitement : Orgesteron, Duphaston, Ethinyl-Oestradiol.

CONSULTATION FEVRIER 1970

Période aménorrhéique depuis Août 1969.

Examen

Spéculum : petit col, hypoplasique.

T.V. : petit utérus en antéposition, annexes non perçues.

Courbe thermique : léger décalage lutéal.

B.E. : au 25ème jour, insuffisance globale d'imprégnation hormonale.

Frottis : phase folliculo-lutéinique débutante, sans signes cytologiques d'ovulation ni d'imprégnation lutéale.

Dosages : 25ème jour :

F.S.H. entre 5 et 40 U.S.

Pg 1,5

Phénolstéroïdes 20

17-cétost. 9

Taux très faible de Pg et l'activité oestrogénique est insuffisante pour une phase lutéale.

Epreuve stimulation-freinage.

Hypoplasie génitale avec absence d'activité ovarienne et génitale.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 10 jours.

CONSULTATION MARS 1970

Après la prise du Cyclofénil, a eu quelques pertes rosées durant 48 heures.

Apparition de migraines très violentes.

Examen gynécologique identique.

Courbe thermique sans décalage.

Traitement : Cyclofénil.

CONSULTATION AVRIL 1970

Aucun retour de règles.

Les migraines persistent lors de la prise du Cyclofénil.

Traitement : Clomid.

o o

BOU..., 24 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 16 ans. Cycles réguliers de 28 jours, avec menstruations durant 5 jours, abondance normale, peu abondantes.

Contraception orale jusqu'au début 1969.

1968 : avortement spontané.

Depuis Mai 1969, apparition de périodes aménorrhéiques ; les règles ne reviennent que sous Proluton-Oestradiol, puis Lutéran 5.

CONSULTATION JANVIER 1970

Aménorrhée de 2 mois, car la dernière prise de Lutéran a eu lieu en Octobre 1969.

D.R. : 22 au 26 Novembre 1969.

Examen

Spéculum : col sain, glaire claire.

T.V. : petit utérus en antéposition avec une annexe droite augmentée de volume, de la taille d'un abricot. Mobilisation douloureuse.

Courbe thermique : diphasique.

Dosages : F.S.H. 20 U.S.

Foll. 17

Pg 1,2

17-cétost. 6,4

B.E. : Endomètre sécrétoire correspondant au 16e-17e jour du cycle.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour durant 10 jours.

CONSULTATION JUIN 1970

Ne revient qu'au bout de 5 mois, car après Cyclofénil a eu des règles tous les mois de façon régulière.

Examen gynécologique identique.

Courbe thermique : diphasique.

Dosages : F.S.H. 15

Foll. 40

Pg 7

17-cétost. 11,5

Créatinine 0,75

B.E. : Endomètre post-ovulatoire.

Stade de sécrétion ovarienne normal.

Très bons résultats.

NOM AGE	SIGNES CLINIQUES		TRAITEMENTS		DOSAGES BIOLOGIQUES	
	Avant traitement	Après traitement	Antérieurs	Associés	Avant	Après
DES. 37	Irrégu- liers 40 à 60 j.	Spanio- ménorrhée	Oestradiol Progestéro- ne, Nacétyl 3 mois		F.S.H. < 40 U.S. Pg 1 Foll. 9 0 + 0 Traces	
DUC. 37	Irrégu- liers 30 à 45 j.	Hyperménor- rhée	Roussel 2453		Foll. 33 Pg. 0,85 17-cétost. 5,5 17-OH 5,25	
GÉR. 34	Irrégu- liers 1 à 9 mois	Oligospanio- ménorrhée	Lutéran Clomid		F.S.H. 28 U.S. Foll. 22,5 Pg. 1,75 17-cétost. 13,3	
LEC. 31	Réguliers	Aménorrhée 2 mois	Lutéran Ethiny1 50 Roussel 2453		F.S.H. + 20 U.S. Foll. 10 Pg. 1,90	F.S.H. < 5 U.S. Foll. 10 Pg. 4,10
CHA. 38	Irrégu- liers 15 à 45 j.	Bouffées de chaleur Algies pré- menstruelles		Ferlutal Ethiny1 10	F.S.H. 80 U.S. Foll. traces Pg 1 17-cétost. 8	
GOU. 34	Irrégu- liers	Aménorrhée 2 mois			F.S.H. < 40 U.S. Foll. 5 Pg 1 17-cétost. 6,5	

NOM	B. E.		COURBE THERMIQUE		Retour des règles ou irrégularités	RESULTATS			TOLERANCE	REMARQUES
	Avant traitement	Après traitement	Avant	Après		Bons	Moyens	Nuls		
DES.	Aspect atrophique		Mono-phasique	Diphasique				+	Bonne	
DUC.	39e j. stimulation oestrogénique importante		Mono-phasique	Mono-phasique			+		Bonne	A permis une grossesse
GER.	Stimulation F.S.H. insuffisante		De temps à autre diphasique	Diphasique	+	+			Bonne	
LEC.	Pas de signe d'action lutéale		Mono-phasique	Diphasique	+	+			Bonne	Elimination du taux de prégnandiol qui tend vers la normale
CHA.	Endomètre atrophique		Mono-phasique	Diphasique	+	+			Bonne	Très bons résultats avec thérapeutique associée
GOU.	Stimulation oestrogénique importante		Mono-phasique	Mono-phasique			+		Bonne	Une grossesse après le traitement
GRO.	Pas de stimulation appréciable des ovaires		Mono-phasique	Diphasique	+	+			Bonne	

NOM AGE	CYCLES	SIGNES CLINIQUES		TRAITEMENTS		DOSAGES BIOLOGIQUES	
		Avant traitement	Après traitement	Antérieurs	Associés	Avant	Après
CAG. 38	Irréguliers 30 j. à 6 m.	Aménorrhée 6 mois		Hormone thy- roïdienne		F.S.H. 75 U.S. Foll. 18 Pg. 1 17-cétost. 10,70	F.S.H. 35 U.S.
LEL. 35	Réguliers	Absence de retour de couches de- puis 3 mois		Ethinyl- Oestradiol Progesté- rone		F.S.H. < 10 U.S. Foll. 19 Pg. 0,55	
HER. 30	Réguliers	Aménorrhée 3 mois		Nacényl Duogynon Ethinyl 50 Clomid Gonadocho- rioniques		F.S.H. > 5 U.S. < 40 U.S. Pg. 0,5 17-cétost. 6,5 0 + 0 : traces	F.S.H. < 40 U.S. Pg. 1,5 17-cétost. 5,5 0 + 0 : traces
WIE. 35	Irréguliers de 30 à 45	Régularisa- tion du cycle		Progestéro- ne R. Thyroglobu- line Roussel 2453		F.S.H. 10 U.S. Foll. 30 Pg. 3,80 17-cétost. 12	Foll. 40 Pg. 5,5 17-cétost. 9,15
MAU. 27	Irréguliers après Ovulène	Apparition de cycles irréguliers de métrorra- gies après Ovulène	1 petite métrorragie puis règles normalisées	Ovulène Dicynone			

NOM	B. E.		COURBE THERMIQUE		Retour des règles ou irrégularités	RESULTATS			TOLERANCE	REMARQUES
	Avant traitement	Après traitement	Avant	Après		Bons	Moyens	Nuls		
CAG.	Stimulation oestrogénique modérée, pas d'action lutéale						+		Bonne	
LEL.	Pas de muqueuse			Décalage	Quelques pertes rosées		+		Bonne	Pas de règles franches, simplement quelques pertes rosées correspondant au moment des règles
HER.								+	Bonne	
WIE	Endomètre au stade sécrétoire	Stimulation lutéale faible, oestrogénique déséquilibrée	Monophasique	Diphasique	+		+		Bonne	1 grossesse
MAU.			Monophasique	Monophasique					Bonne	Perte de poids de 3 kilos

NOM AGE	CYCLES	SIGNES CLINIQUES		TRAITEMENTS		DOSAGES BIOLOGIQUES	
		Avant traitement	Après traitement	Antérieurs	Associés	Avant	Après
REG. 19	Irrégu- liers 30 j. à 5 m.	Irrégulari- té des cy- cles, mens- truations de 48 h.	Cycles réguliers 20-30 jours Menstruat. 2 à 3 j.	Extrait thyroïdien Perphoxène		F.S.H. 40 U.S. 17-OH 2 17-cétost. 13 A + E 9,5 O + O 0,5	
JUL. 31	Aménorrhée	Aménorrhée Bouffées de chaleur	Disparition des bouffées de chaleur, réapparition des règles.	Lutogyl Proluton- Oestradiol	Cyclofénil seul 1 m., puis Cyclo- fénil asso- cié à Oestradiol, reprise Cyclof.seul	F.S.H. 80 U.S. Pg. 2 17-cétost. 15 O + O : traces	
CHA. 44	Régulier avant avor- tement, puis irrégulier	Ménométror- ragies et bouffées de chaleur	Cycles régu- liers, dis- parition des bouffées de chaleur	Androtardyl		F.S.H. < 40 U.S. Foll. 15 Pg. 1,5 17-cétost. 2,5	F.S.H. > 40 U.S. Foll. 10 Pg. 1 17-cétost. 3
DEB. 28	Irrégu- liers 30 à 45 j.	Période d'a- ménorrhée, hyperandro- génie ova- rienne	2 cycles réguliers	Cortancyl		S.F.H. < 40 U.S. Pg. 1 17-cétost. 8 O + O 15	

NOM	B. E.		COURBE THERMIQUE		Retour des règles ou irrégularités	RESULTATS			TOLERANCE	REMARQUES
	Avant traitement	Après traitement	Avant	Après		Bons	Moyens	Nuls		
REG.			Monophasique	Diphassique	+	+				
JUL.	Endomètre atrophique		Monophasique	Diphassique	+	+			Bonne	L'association du Cyclofénil et de l'Ethinil-Oestradiol a produit un effet remarquable qui sera prolongé par le Cyclofénil seul.
CHA.			Diphassique	Diphassique	+	+			Bonne	
DEB.			Monophasique	Diphassique	+	+			Bonne	

NOM AGE	SIGNES CLINIQUES		TRAITEMENTS		DOSAGES BIOLOGIQUES	
	Avant traitement	Après traitement	Antérieurs	Associés	Avant	Après
CHA. 31	Apparition de cycles irréguliers par traite- ment Clomid Ethinyl Gestradiol	Pas de rè- gles sous Cyclofénil. Léger déca- lage ther- mique et apparition d'1 glaire abondante	Clomid Ethinyl- Gestradiol		F.S.H. > 3 U.S. Foll. 0 0 + 0 Traces	F.S.H. > 3 U.S. < 40 U.S. Pg. 1,5 17-cétost. 11 Foll. : Traces 0 + 0 : Traces
TIL. 23	Le traitemt par Lutéran avait norma- lisé les cycles, mais intolérance importante et poussée d'acné.	Apparition de règles régulières	Roussel 2453 Lutéran			
CAZ. 23	Stérilité primaire. Ovaires steinien- Cycles amé-	Apparition de règles	Hormonaux (aucune précision)		D.S.H. > 3 U.S. < 40 U.S. Foll. 15 17-cétost. 11	F.S.H. > 3 U.S. < 40 U.S.

NOM	B. E.		COURBE THERMIQUE		Retour des règles ou irrégularités	RESULTATS			TOLERANCE	REMARQUES
	Avant traitement	Après traitement	Avant	Après		Bons	Moyens	Nuls		
CHA.	Déséquilibre hormonal modéré, endomètre sécrétoire		Monophasique	Diphasique			+		Bonne	Le traitement par Clomid, aussi tôt après le Cyclofénil, a permis une grossesse.
TIL.	Phase folliculino-lutéinique, tendance à l'hyperplasie simple.		Monophasique	Diphasique		+	+			
CAZ.	Stimulation oestrogénique importante, pas de s. d'action lutéale		Monophasique	Diphasique		+	+		Bonne	

NOM AGE	CYCLES	SIGNES CLINIQUES		TRAITEMENTS		DOSAGES BIOLOGIQUES	
		Avant traitement	Après traitement	Antérieurs	Associés	Avant	Après
CHA. 31	Réguliers, puis aménor- rhée de 5 m.	Aménorrhée de 5 mois	Quelques pertes ro- sées. Appa- rition de migraines très vio- lentes.	Orgasteron, Duphaston, Ethinyll- Oestradiol		F.S.H. > 5 U.S. < 40 U.S. Pg. 1,5 Phénolst. 20 17-cétost. 9	
HOR. 23	Irréguliers 30 à 75 j.	Cycles irréguliers, menstruat. douloureux	Régularisa- tion du cycle		Gonadotro- phines chorioni- ques	F.S.H. 40 U.S. Pg. 1,5 Foll. 40 17-cétost. 7	F.S.H. 40 U.S. Pg. 5,5 17-cétost. 6 11-OH 3 Oestriol 15 0 + 0 15
BOU. 24	Réguliers, puis irréguliers.	Apparition de périodes aménorrhé- ques. Règles ne venant que sous Proluton, Oestradiol, Lutéran	Cycles réguliers durant 6 mois après le H 3452	Proluton, Oestradiol, Lutéran 5		F.S.H. 20 U.S. Foll. 17 Pg. 1,2 17-cétost. 6,4	F.S.H. 15 U.S. Foll. 48 Pg. 7 0 + 0 15

NOM	B. E.		COURBE THERMIQUE		Retour des règles ou irrégularités	RESULTATS			TOLERANCE	REMARQUES
	Avant traitement	Après traitement	Avant	Après		Bons	Moyens	Nuls		
CHA.	Insuffisance globale d'imprégnation hormonale		Petit décalage sous traitement	Monophasique	+		+		Bonne	Les migraines semblent être dues au catabolisme du produit chez un sujet hépatique.
HOR.	Forte surcharge oestrogénique sans signe d'ovulation ni de lutéinisation.		Diphasique	Diphasique	+	+			Bonne	
BOU.	Endomètre sécrétoire	Endomètre sécrétoire		Diphasique	+	+			Bonne	Très nette régularisation des cycles, après 1 seule prise de Cyclofénil.

Sur les 22 patients, nous avons :

- 14 cycles irréguliers : après le traitement, 10 eurent des cycles réguliers, soit 71,4 % de succès ;

- 8 aménorrhées se répartissent en :

7 aménorrhées secondaires : 3 régularisations de cycles avec réapparition de règles et ovulation ;

1 aménorrhée primaire ayant une ovulation et un décalage thermique, ce qui fait 50 % de succès.

- Enfin, sur 11 femmes ayant une stérilité primaire associée, soit aux troubles des règles, soit à une aménorrhée, 3 eurent une grossesse.

En tout, il y a eu 4 grossesses parmi les 22 patientes après la prise du Cyclofénil.

Enfin, une seule malade s'est plainte de troubles secondaires à la prise du Cyclofénil.

o

o o

Les essais du Cyclofénil dans le traitement des signes fonctionnels de la ménopause ont porté sur dix-huit cas.

Les signes observés les plus fréquents étaient bouffées de chaleur, nervosisme, céphalées, insomnies.

La dose prescrite était de 400 mg par jour, ceci pendant 20 jours, le traitement en général ne se faisant que sur un mois.

Le plus souvent possible (docilité des sujets), les dosages, les frottis, biopsie d'endomètre ont été faits.

ROU..., 44 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 13 ans. Cycles réguliers de 28 jours avec menstruations de quatre jours, indolores, abondance normale.

Une grossesse : accouchement normal à terme.

Ablation d'un polype endo-cervical.

Apparition depuis l'âge de 38 ans de cycles irréguliers avec période d'aménorrhée s'accompagnant de bouffées de chaleur, de prise de poids régulière et d'insomnie.

Traitements hormonaux nombreux et successifs, dont Ethinyl-Oestradiol 10 qui donnait des cycles réguliers + Lutéran.

CONSULTATION MAI 1970

Bouffées de chaleur. Insomnie, ménopause précoce.

Dernières règles : Décembre 1969.

Examen

Spéculum : endocol saignant au contact,
exocol sain.

T.V. : utérus antéversé, mobile ;
annexes non perçues.

Frottis : Classe II : Imprégnation oestro-
génique notable.

Cellules superficielles	55 %
Cellules profondes	45 %
Indice pycnotique	65 %
Indice acidophile	35 %

B.E. : Endomètre peu épais, ne témoignant
que d'une faible imprégnation oestrogénique.

Dosage F.S.H. : 145 U.S..

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour
pendant 20 jours.

CONSULTATION JUIN 1970

Disparition des bouffées de chaleur (effet
synergie dû à l'Oestradiol). Dort mieux.

Examen gynécologique identique.

Dosages F.S.H. : 105 U.S./24 heures.

B.E. : endomètre prolifératif avec stimula-
tion oestrogénique active.

Pas de signe d'action lutéale.

Bonne tolérance.

Bons résultats sur tous les signes cliniques.

o o

QUE..., 56 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 14 ans. Cycles réguliers de 28
jours, avec menstruations de 3 à 4 jours, abondantes,
très douloureuses, s'accompagnant d'algies pelviennes
le premier jour.

Deux grossesses, accouchements normaux à terme.

Depuis quatre ans, bouffées de chaleur et sensation de pesanteur pelvienne avec apparition d'aménorrhée.

Traitement : Ethinyl-Oestradiol, puis Lutéran.

CONSULTATION AVRIL 1970

Aménorrhée, bouffées de chaleur, pesanteur pelvienne.

Examen

Spéculum : col sain.

T.V. : utérus en rétroversion avec petit fibrome ; annexes non perçues.

Frottis : classe II : persistance d'une petite imprégnation oestrogénique.

Traitement : Cyclofénil 400 mg par jour durant 20 jours.

CONSULTATION MAI 1970

Bouffées de chaleur identiques.

Réapparition des règles depuis le 19 Mai 1970.

Examen gynécologique identique.

Courbe thermique en plateau.

Pas de résultats.

o o

HAM..., 46 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 13 ans. Cycles réguliers de 28 jours, pendant six jours jusqu'en 1965, puis règles par cycles artificiels.

Traitement hormonal : Ethinyl-Oestradiol et Lutéran.

Apparition de bouffées de chaleur.

CONSULTATION MARS 1970

Bouffées de chaleur. Cycles irréguliers.

Dernières règles du 10 au 14 Mars 1970.

Examen

Spéculum : col sain, glaire normale.

T.V. : utérus de volume normal, antéversé, annexes non perçues.

Frottis : classe II. Stimulation oestrogénique normale.

B.E. au 22ème jour : endomètre hypotrophique.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour durant 20 jours.

CONSULTATION MAI 1970

Plus de bouffées de chaleur.

Dernières règles 27 Avril au 1er Mai.

T.V. identique.

Courbe thermique ondulante sans pic lutéal.

Abstinence thérapeutique jusqu'en Septembre 1970.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1970

Pas de règles depuis Juillet 1970.

Nausées et bouffées de chaleur.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour 20 jours par mois.

CONSULTATION OCTOBRE 1970

Règles du 9 au 10 Octobre 1970.

Courbe thermique : décalage thermique.

Les bouffées de chaleur et les nausées ont disparu.

Très bons résultats sur tous les symptômes.

GOU..., 44 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 14 ans. Cycles réguliers de 28 jours, avec menstruations durant cinq jours, douloureuses et abondantes les premiers jours.

1957 : appendicectomie.

1960 : conisation large pour col suspect.

1962 : accouchement normal à terme.

1966 : curetage pour métrorragies dues à un polype intra-utérin.

1968 : apparition de bouffées de chaleur (44 ans) ; traitement : Ethy. 11, puis Lutestral.

CONSULTATION MARS 1970

Cycles réguliers. Augmentation des bouffées de chaleur.

Examen

Spéculum : col sain, leucorrhées abondantes.

T.V. : gros utérus fibreux, en antéposition, mobilisation indolore, annexes non perçues.

Frottis : Classe II.

Dosages : F.S.H. : 125 U.S.

Créatinine : 0,80

17-cétost. : 4 mg.

Pg : 0,40

Foll. : 21

Courbe thermique : diphasique avec plateau lutéal.

CONSULTATION JUIN 1970

Augmentation des bouffées de chaleur (parallèle à l'augmentation des oestrogènes).

Dosages : F.S.H. : 180 U.S.

Foll. : 36 X

Aucun résultat.

MAN..., 50 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 12 ans. Cycles irréguliers apparus en 1964, durant de 30 à 60 jours, menstruations: deux jours, peu abondantes, indolores.

Pas de grossesse.

1955 : salpingectomie gauche pour hydrosalpinx : implantation tubo-ovarienne droite.

1956 : apparition de bouffées de chaleur. Traitements hormonaux qui sont très mal supportés.

1969 : ménopause.

CONSULTATION JUIN 1970

Bouffées de chaleur et troubles ménopausiques ; les traitements hormonaux sont mal supportés. Intolérance hépatique avec maux de tête et insomnies.

Traitement : Abufène, Centralgyl.

Examen

Spéculum : col sain, glaire normale.

T.V. : utérus en antéposition, fibromateux.

Frottis classe II.

Dosages : F.S.H. 40 U.S.

Foll. 0,75

Pg 0,43

17-cétost. 7,80

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 20 jours.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1970

Disparition des bouffées de chaleur et des maux de tête. Décalage thermique le 27 Août et plateau lutéal avec règles du 3 au 5 Septembre.

Aucun traitement.

CONSULTATION OCTOBRE 1970

Réapparition des troubles depuis une semaine.

Signale que le Cyclofénil lui donnait des céphalées occipitales, mais n'avait plus de troubles hépatiques et qu'elle dormait mieux.

Il faut signaler ici une bonne tolérance du produit et que le Cyclofénil seul avait atténué les bouffées de chaleur.

o o

DEB..., 49 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 14 ans. Cycles réguliers de 28 jours. Règles six jours, d'abondance normale, presque indolores.

Deux grossesses : accouchements normaux à terme.

Deux avortements.

Syndromes prémenstruels avec algies pelviennes.

Depuis trois ans, bouffées de chaleur avec périodes d'aménorrhée.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1970

Bouffées de chaleur nombreuses et périodes d'aménorrhée.

Examen

Spéculum : exocol sain, glaire claire.

T.V. : utérus antéversé, douloureux à la mobilisation, annexes non perçues.

Frottis : classe I. Stimulation oestrogénique très basse.

Dosages : F.S.H. 80 U.S.
Foll. 36 µg

Pg 1,50
17-cétost. 7,50

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 20 jours.

CONSULTATION JANVIER 1971

Diminution des bouffées de chaleur.

Pas de règles.

Courbe thermique : ininterprétable.

Dosages : F.S.H. 36 U.S.

Foll. 85 µg

Pg 2,7

Bons résultats.

o o

NEV..., 46 ans.

ANTECEDENTS

Amibiase intestinale.

Puberté 14 ans. Cycle de 28 jours avec règles durant cinq jours, d'abondance normale et indolores.

Apparition de cycles irréguliers avec périodes d'aménorrhées préménopausiques. Traitement : Ethinyl-Oestradiol-Equigyne.

Bouffées de chaleur. Nervosisme. Palpitations. Insomnies.

Frottis classe I. Cytologie : morphologie très remaniée.

CONSULTATION MAI 1970

Bouffées de chaleur, anxiété.

Ménopausée depuis quatre ans.

Examen

Spéculum : petit col sain, peu de glaire.

T.V. : petit utérus, rétroversé, atrophique, peu mobile.

Dosages : F.S.H. > 40 U.S.

< 80 U.S., taux modérément mais significativement élevé.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 20 jours.

CONSULTATION JUILLET 1970

Disparition des bouffées de chaleur, des vertiges.

Essai d'un Placebo.

CONSULTATION AOÛT 1970

Tous les troubles sont réapparus avec le Placebo.

Reprise du Cyclofénil.

Très bons résultats sur les signes cliniques et l'essai d'un Placebo a montré l'utilité du Cyclofénil.

o o

VEL..., 48 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 12 ans $\frac{1}{2}$. Cycles réguliers de 28 jours, avec menstruations durant quatre jours.

Pas de gestation. Mastopathie polykystique.

Annexectomie droite.

Ménopause depuis quatre ans.

Traitements : Abufène, Ethinyl-Oestradiol, Equigyne.

CONSULTATION AVRIL 1970

Douleurs mammaires, aménorrhée depuis quatre ans.

Examen

Seins polykystiques.

Spéculum : gros oeufs de Naboth sur un col sain.

T.V. : utérus rétroversé.

Mammographie : involution mammaire.

H.S.G. : image douteuse.

B.E. au 12ème jour : pas de fragments endométriaux.

Frottis : classe II.

Traitements : Polyginax, Oxyferriscorbone.

CONSULTATION MAI 1970

Bouffées de chaleur, quelques pertes rosées.

Dyspareunie importante.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour durant 20 jours.

Dosages : F.S.H. :

Avant Cyclofénil

Après Cyclofénil

> 5 U.S.

> 5 U.S.

< 40 U.S.

< 40 U.S.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1970

Après la prise de Cyclofénil, les bouffées de chaleur sont aussi nombreuses et apparition d'une leucorrhée importante.

Mêmes taux de F.S.H..

Résultats quasi inexistantes.

o o

CHA..., 48 ans.

ANTECEDENTS

Ascite essentielle à 13 ans.

Puberté à 11 ans. Cycle de 30 jours. Durée des règles : sept jours, abondantes et indolores.

Aucune gestation.

Depuis huit ans, méno-métrorragies et troubles des règles, s'accompagnant de bouffées de chaleur.

Traitement : Abufène, Oestradiol, Equigyne.

Depuis un an, métrorragies.

CONSULTATION JUIN 1970

Pas de règles depuis Février 1969.

Bouffées de chaleur, même la nuit ; le traitement par Equigyne est peu satisfaisant.

Examen

Spéculum : glaire opaline.

T.V. : utérus en antéposition, volume normal ; annexes normales.

Dosages : Pg 0,5
17-cétost. 3
phénost... 10/ug
F.S.H. 80 U.S.

Dosages évoquant une ménopause.

CONSULTATION JUILLET 1970

Bouffées de chaleur.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 20 jours.

CONSULTATION DECEMBRE 1970

Diminution notable des bouffées de chaleur.

Diminution du syndrome préménopausique.

Retour des règles du 26 au 30 Novembre.

Dosages après Cyclofénil :
Phénoïstéroïdes... 10.

F.S.H. 80

Pg 0,5

Pas d'activité ovarienne.

En Janvier 1971, après biopsie d'endomètre, découverte d'une tuberculose génitale.

Très bons résultats sur les bouffées de chaleur, le retour des règles ne devant certainement s'expliquer que par un processus évolutif de la tuberculose génitale.

o o

SIM..., 53 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 12 ans. Cycles réguliers de 28 jours, avec menstruations durant 7 à 8 jours. Abondance moyenne, peu douloureuses.

Un accouchement normal à terme.

Juin 1970 : Hystérectomie totale avec annexectomie pour petites métrorragies distillantes prémenstruelles. L'H.S.G. montrait un utérus polyfibromateux.

CONSULTATION LE 1er SEPTEMBRE 1970

Bouffées de chaleur très importantes.

Asthénie.

Examen gynécologique : bon état local.

Dosages F.S.H. : 115 U.S./24 heures.

Frottis : classe II.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 20 jours.

A. revoir dans un mois.

CONSULTATION LE 3 NOVEMBRE 1970

Toujours autant de bouffées de chaleur, 23 à 24 accès ont été dénombrés par jour.

Dosages F.S.H. : 126 U.S..

Pas de résultat probant.

o o

ROY..., 51 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 12 ans. Cycles réguliers de 26 jours, menstruations durant six jours, abondantes, douloureuses, s'accompagnant d'algies pelviennes.

Depuis deux ans, cycles irréguliers, s'accompagnant d'hyper et dysménorrhées, puis de bouffées de chaleur, allant en augmentant.

Traitement : Lutéran, mal supporté.

CONSULTATION JUIN 1970

Bouffées de chaleur, troubles des règles avec périodes d'aménorrhée ; le retour des règles sous traitement hormonal s'accompagne d'hyper et dysménorrhée.

Examen

Spéculum : col sain, glaire claire.

T.V. : utérus fibromateux, antéversé, mobile ; annexes non perçues.

Frottis : classe II. Aspect lutéal peu marqué.

Dosages F.S.H. : 60 U.S./24 heures.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour, durant 20 jours.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1970

Sur le plan général, se sent mieux qu'avec le Lutéran.

Bouffées de chaleur quasi nulles.

Examen gynécologique : bon état local.

Dosages F.S.H. : > 5 U.S.
 < 40 U.S.

Amélioration des signes cliniques, ainsi que des dosages, retour à la normale de la F.S.H..

o o

DUT..., 47 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 14 ans. Cycles réguliers de 28 à 30 jours, avec menstruations de quatre à cinq jours, peu abondantes et indolores.

Apparition de périodes aménorrhéiques accompagnées de bouffées de chaleur, en Septembre 1966.

Traitement : Ferlutal.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1970

Bouffées de chaleur.

Dernières règles : Juillet 1970.

Examen

Spéculum : col truffé de varicosités.

T.V. : utérus en antéposition avec paramétrite droite.

Frottis : classe II. Stimulation oestrogénique basse.

Dosage : F.S.H. + 80 U.S..

Traitement : Cyclofénil et dosages après traitement.

CONSULTATION FIN DECEMBRE 1970

Prise du Cyclofénil début Décembre.

Plus de bouffées de chaleur depuis le traite-

ment.

Pas de règles.

T.V. : perception d'un gros ovaire droit, très douloureux, adhérent à la corne utérine droite, de la taille d'une mandarine.

Dosages : F.S.H. + 80 U.S..

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 20 jours + Ethinyl-Oestradiol + Ferlital.

JANVIER 1971

Opération pour ce gros ovaire droit douloureux qui est en fait un kyste du mésosalpinx.

On découvre, en plus, un adénocarcinome des ovaires.

Hystérectomie totale et ablation des annexes.

Anatomo-pathologie

Corps utérin et col sont normaux.

Tumeur ovarienne bilatérale du type adénocarcinome d'un côté ; de l'autre côté, quelques zones papillaires qui sont celles d'une tumeur kystique végétante avec une seule zone pleine, également carcinomateuse.

La découverte d'un adénocarcinome ne peut être imputée à la prise du Cyclofénil ; ce sont les examens rapprochés qui ont pu permettre de constater une augmentation de volume, inquiétante, d'un ovaire, ainsi que la persistance des douleurs.

o o

THE..., 48 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 11 ans. Cycles assez réguliers, tous les 26 à 33 jours, avec menstruations durant six jours, toujours abondantes et très douloureuses.

Deux grossesses : accouchements normaux à terme.

1960 : Hystérectomie et annexectomie pour ménorragies abondantes par fibrome.

Implants de stéroïdes + traitement par Equigyne et Oestradiol retard, entraînant une prise de poids importante.

CONSULTATION JUILLET 1970

Rougeurs du visage + éruption cutanée. Bouffées de chaleur. Prise de poids.

Oestradiol retard mal supporté.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour en deux prises, pendant 20 jours.

CONSULTATION JANVIER 1971

Les rougeurs du visage ont disparu.

Pas de troubles avec le Cyclofénil, mais les bouffées de chaleur persistent.

Résultat moyen.

PER..., 50 ans.

ANTECEDENTS

Puberté 14 ans. Cycles réguliers de 28 jours, avec pertes durant quatre jours, abondantes, traînantes et douloureuses le premier jour.

Quatre grossesses : accouchements normaux à terme.

1965 : Ablation d'un kyste ovarien droit, de la trompe droite, et d'un fibrome de la corne utérine droite.

Depuis 1969, aménorrhée progressive, bouffées de chaleur, transpiration nocturne. Emotivité très importante.

Traitement : Abufène.

1ère CONSULTATION SEPTEMBRE 1970

Bouffées de chaleur. Mastodynie. Pesanteurs pelviennes.

Emotivité.

Les dernières règles datent de Mars 1970.

Examen

Spéculum : col sain, glaire normale.

T.V. : utérus normal, en antéposition. Annexe gauche non perçue.

Dosages : F.S.H. 50 U.S.

Frottis classe II. Indice pycnotique 76 %
: Indice acidophile 58 %

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 10 jours.

2ème CONSULTATION OCTOBRE 1970

Plus de bouffées de chaleur. N'est plus émotive. Bon état général.

Réapparition des règles fin Septembre 1970, comme des règles normales.

T.V. identique.

Dosages F.S.H. entre 25 et 50 U.S./24 heures.

Bons résultats sur l'ensemble des signes cliniques et biologiques.

o o

CHE..., 46 ans.

ANTECEDENTS GENERAUX

Ulcère gastrique traité médicalement.

Cholécystectomie pour lithiase.

Crossectomie de la saphène droite.

Colpopérinéorraphie pour petite incontinence urinaire.

ANTECEDENTS GYNECOLOGIQUES

Puberté à 13 ans. Cycles réguliers de 28 jours, avec menstruations de quatre jours, indolores, qui vont augmenter avec l'âge et devenir traînantes pendant huit jours.

Mastodynie prémenstruelle.

Trois grossesses : accouchements normaux à terme.

H.S.G. : hyperplasie polypoïde de l'endomètre.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1970

Pour aménorrhée depuis deux mois.

Bouffées de chaleur. Impression de gonflement et de ballonnement.

Oedème palpébral le matin.

Examen

Spéculum : col sain, glaire claire.

T.V. : utérus en rétroversion, fibromateux, avec myome que l'on sent en arrière.

Frottis : classe II ; stimulation oestrogénique basse.

Courbe thermique : monophasique.

Dosages : Pg 6,5

17-cétost. 7

OH 15

Foll. ... 60

F.S.H. + 40 U.S.

- 80 U.S.

Le taux de prégnandiol correspond à l'existence d'un corps jaune avec taux élevé des oestrogènes.

Le taux de F.S.H. est modérément, mais significativement élevé.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour pendant 20 jours.

DEUXIEME CONSULTATION EN AOUT 1970, après prise de
CYCLOFENIL

Se sent mieux : plus d'impression de gonflement ni de ballonnement.

Bouffées de chaleur inexistantes.

T.V. identique.

Dosages : Pg 3,5
Foll. 4 à 5
17-cétost. 7
F.S.H. + 40 U.S.
 - 80 U.S.

Courbe thermique : diphase.

- Diminution des douleurs mammaires.

Bons résultats.

o o

PAP..., 35 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 14 ans. Cycles réguliers de 28 jours avec menstruations de deux jours, règles normales.

Cinq grossesses : accouchements normaux.

Deux avortements spontanés.

1954 : ovariectomie gauche.

1962 : hystérectomie totale pour kyste ovarien droit et masse annexielle droite.

Traitement : implants de Stérandryl et de Gynöestryl, puis Lutocycline, Duvadilan.

Apparition, depuis 1964, d'amaigrissement, d'atrophie des seins, d'une pilosité augmentée, d'une voix grave, diminution de la libido, céphalées occipitales et syndrome de Raynaud.

CONSULTATION JUILLET 1970

Saignements, palpitations, vertiges, signes de virilisation.

Examen

Spéculum : col sain.

T.V. : moignon normal.

Dosages : Foll. ... 15
Pg 0,5
17-cétost. 4
F.S.H. > 80 U.S./24 heures

Frottis : classe II, inflammatoires.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour, pendant 20 jours.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1970

Diminution des bouffées de chaleur.

F.S.H. : 80 U.S.

Bons résultats sur les signes cliniques.

o o

TRAP..., 49 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 13 ans $\frac{1}{2}$. Cycles réguliers de 28 jours avec menstruations de 5 à 6 jours, précédées de leucorrhées teintées de sang pendant 8 jours.

Deux accouchements normaux à terme.

Un avortement spontané.

1952 : hystéropexie type Dolaris.

1969 : début des troubles ménopausiques ;
traitement : Abufène.

Dernières règles : Mai 1969.

Polyarthrite chronique évolutive. Traite-

ment : Cortisone, puis Synacthène.

CONSULTATION MAI 1970

Dernières règles : Mai 1969.

Consulte pour bouffées de chaleur, asthénie, leucorrhées quelquefois teintées de pertes roses.

Examen

Spéculum : col déchiqueté, en voie de remaniement.

T.V. : très gros utérus, fibreux et congestif, en antéposition.

Frottis : classe I. Stimulation oestrogénique inexistante.

Dosages : F.S.H. + à 80 U.S.

Foll. .. Traces

Pg Traces

17-Gétost. 1,5

Elimination normale chez une femme ménopausée.

Traitement : Cyclofénil : 400 mg par jour en deux prises, 20 jours par mois, puis dosages 10 jours après.

CONSULTATION DECEMBRE 1970

Prise du Cyclofénil en Octobre et Novembre 1970.

Prise de poids de 4 kilos.

Bouffées de chaleur aussi fréquentes.

T.V. : examen identique.

Dosages : F.S.H. > 40 U.S. / 24 heures

< 80 U.S. / 24 heures.

Foll. 5

Pg Traces

17-cétost. 4,5

Résultats : aucun soulagement ; de plus, prise de poids de 4 kilos.

Dosages sensiblement les mêmes.

BOU..., 52 ans.

ANTECEDENTS

Puberté à 12 ans. Cycles de 28 jours avec menstruations durant 3 jours, abondance moyenne, indolores.

Une grossesse : accouchement normal à terme.

Apparition depuis trois ans de bouffées de chaleur, d'aménorrhée depuis 8 mois.

Traitement : Lutéran.

CONSULTATION SEPTEMBRE 1970

Bouffées de chaleur, leucorrhées. Aménorrhée depuis 8 mois.

Examen

Spéculum : col sain, glaire claire.

T.V. : utérus petit, en position intermédiaire, annexes non perçues.

Frottis : classe II ; persistance d'une imprégnation oestrogénique, zone de remaniement dystrophique.

Dosages : F.S.H. ... 105
Foll. ... 66
Pg 1,60
17-Cétost. 7,20

Traitement : 400 mg de Cyclofénil par jour durant 20 jours.

CONSULTATION OCTOBRE 1970

Aucun effet sur les bouffées de chaleur.

Par contre, la leucorrhée est plus abondante.

Examen gynécologique identique.

Courbe thermique : pas de décalage.

Dosages : F.S.H. . 110 U.S.
Foll. .. 30
Pg 0,7

Aucun effet.

o

o o

NOM AGE	MENOPAUSE	SIGNES CLINIQUES		TRAITEMENTS		DOSAGES BIOLOGIQUES	
		Avant traitement	Après traitement	Antérieurs	Associés	Avant	Après
ROU. 44	Naturelle 5 mois	Bouffées de chaleur. Prise de poids Insomnies	Disparition des bouffées de chaleur. Dort mieux.	Ethinyl- Oestradiol Lutéran		F.S.H. 145 U.S.	F.S.H. 105 U.S.
QUE. 56	Naturelle 4 ans	Bouffées de chaleur Sensation de pesan- teur pel- vienne	Bouffées de chaleur identiques	Ethinyl- Oestradiol Lutéran			
HAM. 46	Naturelle pré-ménopau- se et amé- norrhée depuis 2 ans	Bouffées de chaleur cycles irrég- uliers	Bouffées de chaleur in- existantes cycles régu- liers 2 mois	Ethinyl- Oestradiol Lutéran			
GOU. 44	Préménopau- se	Bouffées de chaleur Cycles réguliers	Bouffées de chaleur identiques	Ethinyl- Lutestral		F.S.H. 125 U.S. Foll. 20 Pg. 0,40	F.S.H. 180 U.S. Foll. 36

NOM	B.E.		COURBE THERMIQUE		Retour des règles ou irrégularités	RESULTATS			TOLERANCE	REMARQUES
	Avant traitement	Après traitement	Avant	Après		Bons	Moyens	Nuls		
ROU.	Faible imprégnation oestrogénique	Stimulation oestrogénique active		Diphasique		+			Bonne	
QUE.			Monophasique	Monophasique	+		+		Bonne	
HAM.	Endomètre hypotrophique		Monophasique	Diphasique	+	+			Bonne	L'arrêt du traitement donne nausées + bouffées de chaleur. Sa reprise a amené la sédation de tous les signes.
GOU.			Diphasique	Diphasique				+	Bonne	

NOM AGE	MENOPAUSE	SIGNES CLINIQUES		TRAITEMENTS		DOSAGES BIOLOGIQUES	
		Avant traitement	Après traitement	Antérieurs	Associés	Avant	Après
MAN. 50	Ménopause 1 an	Bouffées de chaleur Tr. ménopausiques Traitements hormonaux mal supportés Intolérance hépatique, maux de tête, insomnie.	Disparition des bouffées de chaleur, des tr. ménopausiques et des maux de tête Dort mieux.	Abufène Centralgyl		F.S.H. 40 US Foll. 0,75 Pg. 0,45	
DEB. 48	Préménopause 3 ans Période d'aménorrhée	Nombreuses bouffées de chaleur. Cycles irréguliers depuis 3 ans avec période d'aménorrhée	Diminution des bouffées de chaleur. Pas de règles.	Oxy-ferryscarbène		F.S.H. 80 US Foll. 36 Pg. 1,5	F.S.H. 36 US Foll. 85 Pg. 2,7
NEV. 46	Naturelle 4 ans	Bouffées de chaleur. Palpitations. Vertiges	Disparition de tous les troubles	Ethinyl- Oestradiol Equigyne		F.S.H. 80 US	

NOM	B. E.		COURBE THERMIQUE		RETOUR DES REGLES, IRREGULA- RITES	RESULTATS			TOLERANCE	REMARQUES
	Avant traitement	Après traitement	Avant	Après		Bons	Moyens	Nuls		
MAN.			Monopha- sique	Dipha- sique	+	+			Bonne	Le Cyclofénil a été bien mieux supporté que les autres traite- ments hormonaux.
DEB.				Ininter- prétable			+		Bonne	
MEY.	Insuffi- sance lutéale					+			Bonne	Essai de Placebo. Réapparition des s. cliniques. Reprise du Cyclo- fénil. Tout redevient normal.

NOM AGE	MENOPAUSE	SIGNES CLINIQUES		TRAITEMENTS		DOSAGES BIOLOGIQUES	
		Avant traitement	Après traitement	Antérieurs	Associés	Avant	Après
VEL. 48	Naturelle 2 ans	Douleurs pelviennes. Douleurs mammaires. Bouffées de chaleur. Dyspareunie.	Meilleur E.G.- Disparition des doul.- Bouffées de chal. aussi fréquentes + de dyspareunie. Apparition de leucorrhées.	Abufène Oestradiol R. Equigyne		F.S.H. > 5 US F.S.H. < 40 US	F.S.H. > 5 US F.S.H. < 40 US
CHA. 48	Naturelle 1 an	Bouffées de chaleur. Mastodynie. Pesanteurs pelviennes. Asthénie.	Aucune bouffée de chaleur. Diminution de tous les S. ménopausiques			F.S.H. 80 US Pg. 1,01 Foll. 10 17-cétost. 3	F.S.H. 80 US Pg. 0,5 Foll. 10 17-cétost. 0
SIM. 53	Chirurgicale Hystérectomie totale + annexectomie, 6 mois	Bouffées de chaleur. Asthénie	Bouffées de chaleur aussi fréquentes			F.S.H. 116 US	F.S.H. 126 US

NOM	B. E.		COURBE THERMIQUE		RETOUR DES REGLES OU IRREGULA- RITES	RESULTATS			TOLERANCE	REMARQUES
	Avant traitement	Après traitement	Avant	Après		Bons	Moyens	Nuls		
VEL.							+		Bonne	Apparition de leucorrhées abondantes
CHA.		Tubercu- lose génitalo.			Apparition de règles +	+			Bonne	Découverte par la B.E. d'une tuber- culose génitale
SIM.						+			Bonne	

NOM AGE	MENOPAUSE	SIGNES CLINIQUES		TRAITEMENTS		DOSAGES BIOLOGIQUES	
		Avant traitement	Après traitement	Antérieurs	Associés	Avant	Après
ROY. 51.	Naturelle	Bouffées de chaleur. Période d'aménorrhée. Le retour des règles par It. hormonal s'accompagnant d'hyper et de dysménorrhées	Diminution des bouffées de chaleur. Règles normales.	Lutéran		F.S.H. 60 US	F.S.H. > 5 US F.S.H. < 40 US
BOU. 52	Ménopause 7 ans	Bouffées de chaleur. Insomnie.	Aucun effet sur les bouffées de chaleur. Apparition de leucorrhées abondantes.	Lutéran		F.S.H. 105US Foll. 66 Pg. 1,5	F.S.H. 104US Foll. 30 Pg. 0,7
DUT. 47	Préménopause 2 ans	Bouffées de chaleur. Périodes aménorrhéiques.	Bouffées de chaleur inexistantes.	Ferlutal	Ethinyl Ferlutal, mais le Cyclof. avait été donné seul la 1 ^{re} fois.	F.S.H. 80 US	F.S.H. 80 US

NOM	B. E.		COURBE THERMIQUE		RETOUR DES REGLES OU IRREGULA- RITES	RESULTATS			TOLERANCE	REMARQUES
	Avant traitement	Après traitement	Avant	Après		Bons	Moyens	Nuls		
ROY.			Dipha- sique	Dipha- sique	Règles normales +	+			Bonne	
BOUT.			Monopha- sique	Monopha- sique				+	Bonne	Apparition de leucorrhées abondantes
DUT.									Bonne	Augmentation de volume rapide de l'ovaire droit = Adénocarcinome

NOM AGE	MENOPAUSE	SIGNES CLINIQUES		TRAITEMENTS		DOSAGES BIOLOGIQUES	
		Avant traitement	Après traitement	Antérieurs	Associés	Avant	Après
THE. 48	Hystérectomie + annexectomie	Bouffées de chaleur, rougeur du visage, éruption cutanée	Bouffées de chaleur identiques. Disparition cutanée et rougeurs.	Equigyne, Implants, Oestradiol R.			
PER. 50	Préménopause depuis 2 ans, périodes d'aménorrhée.	Aménorrhée progressive 6 mois. Bouffées de chaleur. Transpiration nocturne. Emotivité ++ Mastodinie Pesanteurs pelviennes.	Bon E.G. Psychisme normal Aucune bouffée de chaleur	Abufène		F.S.H. 50 US F.S.H. > 25 US < 50 US	
CHE. 46	Naturelle 2 mois	Bouffées de chaleur. Gonflement, ballonnement, oedème palpébral.	Inexistence bouffées de chaleur. Très bon E.G.	Duphaston		F.S.H. > 40 US < 80 US Pg. 6,5 F.S.H. > 40 US < 80 US Foll. Traces Pg. 3,5	

NOM	B. E.		COURBE THERMIQUE		RETOUR DES REGLES OU IRREGULA- RITES	RESULTATS			TOLERANCE	REMARQUES
	Avant traitement	Après traitement	Avant	Après		Bons	Moyens	Nuls		
THE.							+		Bonne	
PER.					+	+			Bonne	
CHE.			Monopha- sique	Dipha- sique	+	+			Bonne	

NOM AGE	SIGNES CLINIQUES		TRAITEMENTS		DOSAGES BIOLOGIQUES	
	Avant traitement	Après traitement	Antérieurs	Associés	Avant	Après
PAP. 32	Bouffées de chaleur, vertiges, palpitations	Bouffées de chaleur identiques, diminution des vertiges et palpitations	Implants et Stérandryl		F.S.H. + 80 US	F.S.H. + 80 U.S.
TRA. 49	Bouffées de chaleur, asthénie, leucorrhées	Bouffées de chaleur aussi fréquentes	Abufène		F.S.H. + 80 US Foll. Traces Pg. Traces 17-Cétos. 1,5	F.S.H. + 80 US Foll. 5 Pg. Traces
BOU. 52	Bouffées de chaleur, leucorrhées	Bouffées de chaleur aussi fréquentes, leucorrhées augmentées.	Lutéran		F.S.H. 105 US Foll. 66 Pg. 1,60 17-Cétost. 7,20	F.S.H. 110 US Foll. 30 Pg. 0,7

NOM	B. E.		COURSE THERMIQUE		RETOUR DES REGLES OU IRREGULA- RITES	RESULTATS			TOLERANCE	REMARQUES
	Avant traitement	Après traitement	Avant	Après		Bons	Moyens	Bons		
PAP.							+		Bonne	
TRA.					0			+	Bonne	Prise de poids de 4 kilos
BOU.					0			+	Bonne	Leucorrhées plus abondantes

Dix-huit femmes ménopausées, ou en phase préménopausique, furent soumises au traitement à raison de 400 mg de Cyclofénil par jour et ceci durant 20 jours. L'H 3452 ne fut essayé que devant l'insuccès des autres traitements ou bien lorsque ces traitements donnaient des troubles divers.

Neuf femmes virent leurs signes fonctionnels complètement disparaître, surtout les bouffées de chaleur, ce qui donne 50 % de très bons résultats.

Cinq résultats furent moyens, avec une diminution intéressante des signes fonctionnels, soit 27,8 % de résultats moyens.

Enfin, quatre femmes ne ressentirent aucun effet du traitement, soit 22,2 %.

Donc, au total, 77,8 % des patientes se trouvèrent améliorées, alors que les autres thérapeutiques avaient été vouées à l'insuccès.

La tolérance a été remarquable. Une femme s'est plainte de grossir et d'avoir une leucorrhée plus importante.

Il faut noter que deux femmes au total ont eu l'impression d'avoir des leucorrhées plus abondantes.

Enfin, il faut signaler qu'au cours de l'essai du H 3452 ont été découverts une tuberculose génitale et un adénocarcinome ovarien bilatéral, ce qui se trouve être une coïncidence fort malheureuse, mais uniquement le résultat des examens systématiques entrepris et non une quelconque intervention de la thérapeutique ; car son utilisation n'a que très rarement été suivie d'effets secondaires.

CONCLUSIONS

Le Bis (para-acétoxyphényl) cyclohexylidène méthane ou Cyclofénil* nous a paru justifier l'intérêt qu'il a provoqué à l'étranger, en raison de ses effets secondaires multiples chez la femme, tout au long de sa vie génitale et à ce titre plein de promesses pour l'avenir.

Ce produit se révèle d'un maniement très facile et d'une grande innocuité puisque, administré à une femme ayant des cycles normaux, il ne donne ni modifications des cycles, ni de son équilibre hormonal ; de plus, sa tolérance est excellente dans les suites du traitement.

Nous avons utilisé ce produit et testé son efficacité :

1°- Chez la femme en période d'activité génitale :

22 observations furent retenues, se répartissant en :

a)- 1 aménorrhée primaire par insuffisance de stimulation ovarienne.

- Résultat : l'aménorrhée subsiste, mais une ovulation a lieu et a permis une grossesse.

(*) Ondogyne

b)- 7 aménorrhées secondaires par :

- insuffisance ovarienne totale (1 cas) :
aucun résultat ;

- insuffisance lutéale (3 cas) : 1 régularisation du taux de Prégnandiol et apparition de décalage thermique ;

- insuffisance oestrogénique (1 cas) :
aucun résultat ;

- aménorrhée du post-partum (2 cas) : apparition des règles dans ces 2 cas.

c)- 14 modifications des cycles accompagnées d'anomalies de la menstruation :

- allongement des cycles et spanioménorrhée par insuffisance de stimulation hypophysaire (1 cas) :
résultat : échec.

- allongement des cycles et spanioménorrhée par insuffisance ovarienne globale (4 cas).

Résultats : dans 3 cas, cycles réguliers avec règles normales, courbe thermique diphasique et ovulation.

- allongement des cycles, spanioménorrhée par insuffisance lutéale (5 cas).

Résultats : 4 femmes présentent une régularisation des cycles, un décalage thermique, des règles normales.

- allongement et perturbation des cycles par insuffisance oestrogénique (2 cas).

Résultats : 1 amélioration notable avec ovulation, décalage thermique, régulation des règles.

- perturbation des cycles avec ménométrorragies après la prise d'oestro-progestatifs (1 cas).

Résultat probant : disparition des ménométrorragies.

- perturbation des cycles avec ménorragies abondantes par hyperplasie glandulo-kystique (1 cas).

Très bon résultat : aucune ménorragie.

d)- 11 cas de stérilité par anovulation ont été dénombrés, ces cas étaient bien entendu associés, soit à une aménorrhée, soit à un déficit hormonal entraînant des modifications des cycles.

4 grossesses ont été enregistrées.

Ainsi, chez la femme en période d'activité génitale, 63 % des consultantes ont été soumises à l'action bénéfique du Cyclofénil.

2^o- Dans le cadre de la ménopause, dont les signes fonctionnels les plus fréquents sont les bouffées de chaleur, l'absence de règles, les troubles caractériels, l'insomnie, la prise de poids et, comme critère biologique, l'augmentation des F.S.H., nous avons retenu 18 cas :

a)- 3 cas de ménopause chirurgicale par hystérectomie et annexectomie.

Il n'y a eu disparition des signes fonctionnels que dans 1 cas.

b)- 15 cas de ménopause par sénescence ovarienne :

9 femmes ont eu une disparition de tous les signes fonctionnels et notamment des bouffées de chaleur ; parmi celles-ci, 6 ont eu un retour de règles, soit une amélioration dans 60 % des cas.

L'activité de ce corps est donc indéniable ; si, dans notre étude, la posologie fut uniforme, il semble qu'actuellement une meilleure adaptation, dans les doses et dans la durée, puisse être nécessaire. De plus, son efficacité semble accrue si son emploi est précédé par un traitement hormonal de type oestro-

génique ou par la création d'un cycle artificiel.

Devant l'efficacité du H 3452, comme bon ovulatoire, comme régulateur du cycle et comme corps actif sur la sénescence de la vie génitale, il serait intéressant de continuer son emploi non seulement chez la femme, mais aussi en le transposant chez l'homme comme traitement de l'iligasthénospermie.

Son intérêt dans la thérapeutique gynécologique semble donc fondamental.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de
l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine Bichat-Beaujon,

J. BAUMANN

Le Président
de Thèse,

J. BAUMANN

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - F.F. MIQUEL, H. WAHLSTRAM, K. OLSSON et B. SUND-BECK - Synthesis of Unsymmetrical Diphenylalkenes.- J. Med. Chem., 1963, 6, 774-780.
- 2 - N. EINER-JENSEN - Bis (p-acétoxyphényl) cyclohexylidene methane (F 6066), a non steroidal compound with pronounced effects on the reproductive system.- Acta pharmacol. et toxicol., 1965, 23, 365-382.
- 3 - B.H. PERSSON - The effect of Bis (p-acetoxyphenyl) Cyclohexylidene methane (Compound F 6066) on hormone excretion in post menopausal women.- Acta Soc. Med. Upsal., 1965, 70, 1-16.
- 4 - B.H. PERSSON - Clinical effects of Bis (p-acetophenyl) cyclo-hexylidene methane (F 6066) on menstrual disorders.- Acta Soc. Med. Upsal., 1965, 70, 71-81.
- 5 - J. COHEN, R. MERGER et R. KRULIK - Notes préliminaires sur le traitement des aménorrhées et des insuffisances lutéales par le Bis (p-acetoxyphenyl) cyclohexylidene methane (F 6066).- Gyn. Obst. (Paris), 1967, 66, 49-62.
- 6 - D. KRULIK - Contribution à l'étude d'un nouvel ovulatoire, le composé H 3452.- Thèse de Doctorat en Médecine, Paris, 1967.
- 7 - R. DORFAN - Methode in Hormones Research, 1962, II, 320.

- 8 - G. CARPENT - Le déséquilibre hormonal gravidique et ses répercussions sur la morphologie du foetus chez le rat.- Arch. Anat. Microsc. Morph. Exp., 1962, 51, 459.
- 9 - ARNOLD M., BERGER, R.P.H. RICHTER, F. ROTH et O. STAMME - Résultats préliminaires sur l'utilisation clinique du composé F 6066 dans le traitement de la stérilité et des désordres menstruels.- Communication au 5ème Congrès Mondial sur la Fertilité et la Stérilité, à Stockholm, 16-22 Juin 1966.
- 10 - Pr. DELACROIX - Rapport préliminaire du F 6066.
-

